

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 133

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

CONTRIBUTION HISTOPHYSIOLOGIQUE
à l'Etude du fonctionnement du
TISSU ADIPEUX

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
SECTION de MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 5 Juillet 1922

PAR

Youliana TRITCHKOWITCH

Assistante étrangère à la Faculté de Médecine de Lyon

née à NÉGOTIN (Serbie) le 14 Novembre 1897



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
45, Quai Gailleton, 45
Téléphone 63-56

1922

CONTRIBUTION HISTOPHYSIOLOGIQUE
A L'ÉTUDE DU
FONCTIONNEMENT DU TISSU ADIPEUX

DU MÊME AUTEUR

En collaboration avec M. le Professeur POLICARD

Sur la coloration vitale des graisses. — C. R. de la Société médicale des hôpitaux de Lyon. Décembre 1921.

Sur un mécanisme intervenant dans la fixation de graisse par la glande cortico-surrénale. — C. R. Ac. des Sciences. Séance du 3 avril 1922.

Sur la fixation directe des graisses par les glandes sébacées. — C. R. Ac. des Sciences. Séance du 22 mai 1922.

Sur le mécanisme histologique du fonctionnement des glandes sébacées. — C. R. de la Société médicale des hôpitaux de Lyon. Séance du 13 juin 1922.

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 133

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

CONTRIBUTION HISTOPHYSIOLOGIQUE
à l'Etude du fonctionnement du
TISSU ADIPEUX

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION de MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 5 Juillet 1922

PAR

Youliana TRITCHKOWITCH

Assistante étrangère à la Faculté de Médecine de Lyon

née à NÉGOTIN (Serbie) le 14 Novembre 1897



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
45, Quai Gailleton, 45
Téléphone 63-56

1922

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. HUGOUNENQ.
Doyen MM. J. LEPINE.
Assesseur ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,

	PROFESSEURS	MM. TESSIER
Cliniques médicales		ROQUE
Cliniques chirurgicales		BARD
		TIXIER
		BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements		COMMANDEUR.
Clinique ophtalmologique		ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique		LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants		WEILL
Clinique des maladies des femmes		POLOSSON (A.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		LANNOIS
Clinique des maladies des voies urinaires		ROCHET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		N-JOSSERAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		CLUZET
Chimie biologique et médicale		HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie		MOREL
Matière médicale et Botanique		MOREAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		GUIART
Anatomie		LATARJET
Histologie		POLICARD
Physiologie		DOYON
Pathologie interne		COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales		MOURIQUAND
Anatomie pathologique		PAVIOT
Chirurgie opératoire		VILLARD
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie		ARLOING (F.)
Médecine légale		Etienne MARTIN
Hygiène		COURMONT (P.)
Thérapeutique		PIC
Pharmacologie		FLORENCE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
BRETIN	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	THEVENOT (L.)	SAKVONAT	MURARD
THEVENOT (Léon)	PIERY	FLORENCE	BONNET
TAVERNIER	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé
CADE	DUROUX	CORDIER	des fonctions
GARIN			

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. POLICARD, *Président*; M. LERICHE Léon, *Assesseur*;
MM. HOVELACQUE et GRAVIER, *Agrégés*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma reconnaissance
et de ma grande affection.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

A MON ONCLE ET A MA TANTE

A MES DEUX FAMILLES

A MON FIANCÉ X. GHANOVITCH

Docteur ès-sciences

Assistant à la Faculté de Médecine

A MES AMIES

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur A. POLICARD

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES

CONTRIBUTION HISTOPHYSIOLOGIQUE A L'ÉTUDE DU FONCTIONNEMENT DU TISSU ADIPEUX

INTRODUCTION

Quand on essaie par l'étude des traités classiques d'Histologie et de Physiologie de se faire une idée de mécanisme de fonctionnement du tissu adipeux dans son état de plein développement normal, on éprouve quelques difficultés. Par contre, l'histoire des transformations histologiques, qui font qu'une cellule conjonctive devient une cellule adipeuse, est bien connue et minutieusement décrite.

Les physiologistes et les biochimistes ont appris que les graisses arrivaient au niveau du tissu adipeux sous la forme de fines particules adipeuses véhiculées par le sang ou hémocoelomies. Le contenu de celles-ci passe dans les cellules adipeuses. Par quel mécanisme? Tout le problème est là.

On sait d'une façon précise ce que devient la cellule adipeuse dans l'amaigrissement exagéré et la cachexie. Sur ces points, embryologiques et pathologiques, les documents abondent. Par contre ils sont très rares sur les conditions de la prise et de la livraison de la graisse par la cellule adipeuse d'un sujet adulte normal. Sur ce sujet, les classiques sont d'une discrétion très grande, facilement explicable par la rareté, sinon l'absence des documents histologiques. Il y a dans l'histoire du tissu adipeux une vaste lacune : c'est cette lacune que mon Maître M. le Professeur Policard et moi, avons essayé d'explorer par des recherches histophysiologiques. Cette lacune est loin d'être comblée entièrement. Cependant, nos études semblent permettre, d'une part une interprétation plus précise de certains points physiologiques et, d'autre part, une explication possible de certains phénomènes d'ordre pathologique. La question des évolutions anormales du tissu adipeux, la cachexie et l'obésité ont une importance pratique suffisamment grande pour qu'il soit permis d'employer à la connaissance de leur mécanisme toutes les données de physiologie normale.

Nous avons appliqué à l'étude du tissu adipeux deux catégories de méthodes techniques.

D'une part, les procédés habituels de l'histologie. Fixation au formol salé, coupes après inclusion à la paraffine et coloration ultérieure à l'hémalum-éosine ou coupes après congélation, coloration au Rouge Ecarlate (solution saturée dans l'alcool à 70°) et montage à la glycérine gélatinée.

D'autre part, emploi d'une méthode très intéressante, celle de la coloration du tissu adipeux sur le vivant par nourriture renfermant du Rouge Ecarlate (noix ou petits biscuits trempés dans une solution concentrée de Rouge Ecarlate dans l'éther et ultérieurement séchés à l'étuve). Le tissu adipeux se colore électivement en rouge vif, et cela d'une façon rapide. La matière colorante (Scarlach R. de Biebrich) est absolument inoffensive pour l'organisme. Nous avons conservé des animaux nourris plusieurs semaines consécutives avec des aliments ainsi colorés.

Cette méthode, cependant précieuse, a été assez peu employée. Imaginée par Daddi, elle a été étudiée surtout au point de vue biochimique par divers auteurs (Daniels, Mann, Hofbauer, Biedermann, Neumann), Gage l'a utilisée au point de vue histologique. Cet auteur a pu montrer que la matière colorante était véhiculée par les hémocoenies ou particules adipeuses du sang dans lesquelles elle était dissoutes. La coloration porte presque exclusivement sur le tissu adipeux proprement dit. C'est ce qu'ont montré spécialement Mann et Gage. Cependant certains organes peuvent, dans certaines conditions, prendre la couleur, par exemple la cortico-surrénale, les glandes sébacées. Cette constatation est importante et donne à cette méthode sa valeur pour les recherches comme les nôtres. Grâce à la matière colorante, on peut espérer suivre la transformation de la graisse qui la dissout.

Nos recherches ont porté sur la souris blanche, animal d'étude extrêmement commode pour ce genre

de recherche. Il est facile d'obtenir, par un jeûne de trois jours un amaigrissement caractérisé par une chute de poids de 25 à 30 0/0; par exemple une souris tombe de 20 gr. à 14 gr.

La région étudiée au point de vue du tissu adipeux a toujours été la même. C'est celle correspondant à l'aine et à la partie inférieure de la paroi abdominale. Un ganglion lymphatique, assez volumineux et constant chez tous les sujets, permet un repérage assez facile.

Les animaux, soumis ou non à un régime spécial, étaient tués par commotion bulbaire: l'abdomen et le thorax étaient rapidement ouverts, l'animal épinglé sur un liège et celui-ci immergé, face en bas, dans un cristalliseur renfermant le liquide fixateur. Les examens histologiques ordinaires montraient l'excellence de la fixation.

Pour déceler macroscopiquement le Rouge Ecarlate renfermé dans un tissu, nous avons utilisé le procédé excellent indiqué par Gage qui consiste à faire dessécher un fragment de l'organe étudié après l'avoir immergé dans une solution de sulfate de soude à 10 0/0. Après dessiccation le broyage en poudre fine est devenue très facile. La poudre obtenue est additionnée d'éther. Celui-ci, par sa coloration, donne une image de la quantité de rouge écarlate présent.

Les recherches entreprises par M. le Professeur Policard et nous sur le tissu adipeux seront exposées dans l'ordre suivant :

Chapitre I. — La fixation de la graisse par la cellule adipeuse.

Chapitre II. — *La reprise de la graisse au niveau du tissu adipeux.*

Chapitre III. — *Mécanisme général du fonctionnement de la cellule adipeuse.*

Avant de terminer ces lignes préliminaires, nous tenons à exprimer tous nos remerciements à notre éminent Maître, M. le Professeur Policard. Nous n'oublierons jamais son bienveillant accueil dans son laboratoire, ses leçons profondes et claires, ainsi que ses conseils innombrables. C'est lui qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a donné son aide. C'est à lui que nous devons toute notre éducation histologique. Nous le prions d'agréer l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous adressons également tous nos remerciements à nos Maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Lyon. Nous conserverons un excellent souvenir de nos camarades du laboratoire d'Histologie.

CHAPITRE PREMIER

MECANISME HISTOPHYSIOLOGIQUE DE LA FIXATION DE LA GRAISSE PAR LE TISSU ADIPEUX.

Avant d'exposer les recherches que nous avons poursuivies à ce sujet et les résultats que nous pouvons en tirer, il est utile de fixer les connaissances jusqu'ici classiques sur cette question.

§ 1. — Données classiques

Nous ne prétendons pas donner tous les détails concernant la formation de la cellule adipeuse. Disons seulement que les nombreux travaux histologiques démontrent que le tissu adipeux provient du tissu mésenchymateux (Flemming, Poljakow). D'autres auteurs croient démontrer que le tissu adipeux est un tissu glandulaire (Kölliker, Told, Ranvier, Storht, Verébely et Altmann).

Les cellules conjonctives destinées à devenir les cellules adipeuses présentent des prolongements et sont appliquées contre les parois des vaisseaux sanguins. Le protoplasma présente des vacuoles, où la graisse s'accumule sous forme de *graisse de réserve*. Les granulations naissent dans le protoplasma et occupent ces vacuoles. Peu à peu, les granulations augmentent et se fusionnent en formant une masse centrale plus ou moins volumineuse de graisse ; une mince couche de protoplasma en forme de calotte renferme le noyau.

Ces données ne nous expliquent pas comment la graisse est parvenue dans la cellule adipeuse et comment elle est fixée par elle. Les documents histologiques à ce sujet sont insignifiants.

Avant Flemming, la fixation de la graisse par des cellules adipeuses a été considérée comme purement mécanique. Flemming et Told (1876) admettent que la graisse s'élabore chimiquement à l'intérieur de la cellule adipeuse et par conséquent ils remplacent l'expression « infiltration de graisse » par « implétion de graisse ».

Poljakow (1888) admet l'existence des cellules mobiles qui poussent des prolongements et viennent se fixer sur les capillaires. Là, elles deviennent immobiles, perdent leurs prolongements et se surchargent de graisse. Par contre, d'autres éléments restent mobiles, se chargent de graisse, s'éloignent des capillaires et se transforment en cellules adipeuses. Ces cellules se réunissent en formant une chaîne qui est en rapport avec les capillaires et ainsi le processus signalé

recommence son cycle. hypothèse de Poljakow n'a pas été confirmée et n'a plus qu'un intérêt historique.

Il y a lieu enfin de signaler la description classique donnée par Ranvier dans son *Traité Technique d'Histologie* et le travail de G. et Fr. E. Hoggan sur le développement des cellules adipeuses.

§ 2. — Faits personnels.

Pour essayer de saisir les transformations histologiques et les mécanismes qui interviennent quand une cellule adipeuse accumule de la graisse, nous avons examiné des animaux en voie d'engraissement normal par deux méthodes. Par la méthode histologique, nous avons essayé de saisir les modifications cytologiques qui se manifestent éventuellement dans les cellules adipeuses en état d'accumulation de graisse. Par la méthode des colorations vitales au Rouge Ecarlate, nous avons tenté de préciser le mécanisme de passage des particules de graisse du sang, colorées par le Rouge Ecarlate dans la cellule.

I. — RECHERCHES CYTOLOGIQUES. — Les résultats de nos observations sont faciles à résumer. Dans du tissu adipeux adulte normal, on ne peut saisir aucune modification cytologique liée à l'accumulation ou au départ de la graisse, à la condition que ces modifications se fassent dans les limites de la normale, sans qu'il s'agisse spécialement d'amaigrissement cachectique.

La seule transformation apparente consiste dans une modification de diamètre de la cellule adipeuse. Celui-ci augmente ou diminue, mais par ailleurs, la disposition de la grosse vésicule adipeuse, de la membrane, les rapports des diverses cellules entre elles et

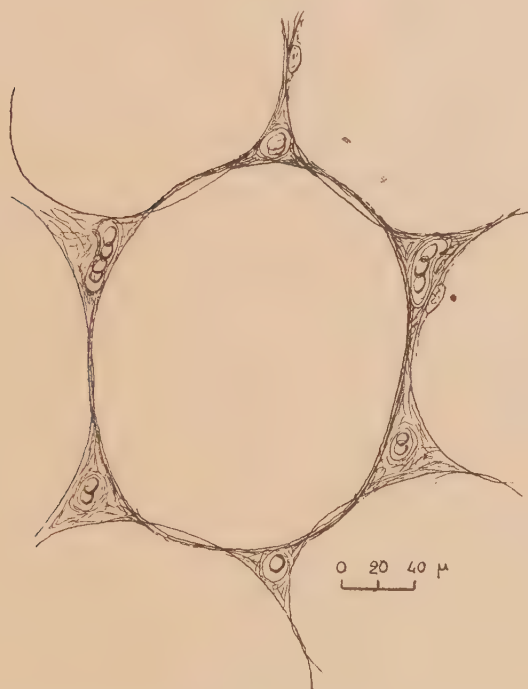


Fig. 1. — Esquisse d'une cellule adipeuse de souris engraisée.

avec les vaisseaux, ne changent pas. La cellule grossit ou diminue. Ces modifications ne sont accompagnées d'aucune modification cytologique décelable par nos moyens actuels, (fig. 1).

Il faut souligner spécialement qu'on ne retrouve,

au niveau de la cellule adulte, rien de semblable à ce qui a été décrit pour la cellule adipeuse embryonnaire; en particulier, par des transformations mitochondriales, par des apparitions de fines gouttelettes adipeuses dans le cytoplasma. La cellule ne change pas de structure, elle grandit ou diminue simplement. Comme Prenant, nous n'avons du reste pas pu déceler de mitochondries dans la cellule adipeuse adulte.

Ces résultats négatifs doivent être retenus.

Nous avons porté notre attention sur les modifications pouvant éventuellement se faire au niveau du tissu conjonctif et des vaisseaux. Aucune modification de ces éléments n'est décelable.

II. — EMPLOI DES COLORATIONS VITALES AU ROUGE ÉCARLATE. — Quand on suit progressivement sur les animaux sacrifiés en série après un temps variable (12 heures, 1 jour, 2 jours, etc.), après le début de l'alimentation colorée par le rouge écarlate, on peut constater les faits suivants :

1°. Les cellules adipeuses prennent une teinte rose qui fonce jusqu'à un certain maximum. Cette coloration se fait progressivement, d'une manière insensible. Elle n'est accompagnée d'aucun autre phénomène visible.

2°. La coloration est assez précoce. Chez des animaux normaux on peut constater une teinte rose très pâle du tissu adipeux au bout de 24 heures de nourriture, spécialement si les animaux ont été laissés à jeûn 24 heures auparavant. En 2 jours, la coloration est nette; elle a atteint son maximum en 3 jours.

3° L'examen histologique ne relève aucun précipité de la couleur dans les parois vasculaires, ni dans le tissu conjonctif; la couleur est dissoute dans la graisse des cellules adipeuses.

Riddle a signalé que la vitesse d'absorption de la couleur était variable suivant l'animal. Le lapin par exemple absorberait moins vite la couleur que la poule.

4° En ce qui concerne l'intensité de leur coloration, les cellules adipeuses sont semblables en tous les points chez un même sujet. Nulle part, on ne rencontre de cellules pâles et d'autres plus teintées. Elles sont toutes de coloration identique partout.

Comme on le voit, les constatations faites au niveau du tissu adipeux de l'hypoderme sont très nettes. La graisse des cellules de ce tissu semble avoir pris la couleur par un mécanisme très simple de dissolution sans intervention de transformations cytologiques. La cellule apparaît passive dans ce processus.

§ 3. — Interprétation de ces résultats.

On peut envisager deux hypothèses en ce qui concerne le mécanisme de la prise par la cellule adipeuse de la graisse circulant dans le sang sous la forme d'hémoconies.

1° La graisse sanguine peut subir une saponification. La cellule adipeuse absorberait non la graisse, mais ses produits de dislocation spécialement les acides gras (sous forme de savons alcalins). Aux dépens

de ces acides gras, le protoplasma cellulaire reconstituerait des graisses.

2° La cellule adipeuse peut absorber les particules de graisse sanguine par un mécanisme plus simple de fixation directe. Dans une émulsion qui se détruit, on constate facilement que les grosses vésicules de graisse absorbent peu à peu les petites. Dans les tissus adipeux, les petites particules de graisse sanguine seraient captées en quelque sorte par les grosses cellules adipeuses, sans qu'il y ait destruction préalable.

On retrouve, on le voit, les deux conceptions générales qui se présentent dans toute l'histoire du métabolisme des corps gras : prise sous forme de graisse plus ou moins émulsionnée, ou prise sous forme des éléments de la graisse préalablement disloquée. C'est le même problème que pour l'absorption intestinale des graisses.

Il convient d'étudier ces deux conceptions opposées à la lumière des faits que nous avons constaté et décrit ci-dessus.

Il est incontestable qu'au cours de sa formation, chez le fœtus, la cellule conjonctive devenant cellule adipeuse absorbe les graisses, non sous cette forme, mais sous celle d'acide gras. Le sang du fœtus ne renferme jamais d'hémoconies mais seulement les éléments chimiques de la graisse. Ceux-ci lui viennent du placenta. Aux dépens de ces éléments, la future cellule adipeuse élabore de la graisse. Cette élaboration est accompagnée de manifestations morphologiques compliquées. Les mitochondries semblent intervenir dans cette élaboration (Dubreuil). Peu à peu

le cytoplasma de la cellule se remplit de vésicules de graisse qui grossissent de plus en plus. Ces processus sont bien connus : nous n'apportons à leur connaissance aucun fait nouveau; nous nous bornons à rappeler leur existence et leur marche générale. Mais il est essentiel de noter qu'ils ne représentent qu'un type particulier de la prise de la graisse. Dans du tissu adipeux constitué chez l'adulte, les phénomènes sont différents.

Quand on étudie ce qui se passe au niveau du tissu adipeux de l'adulte normal en voie d'engraissement, on ne peut retrouver des phénomènes identiques. Comme nous venons de le voir, la seule modification constatable est une augmentation de diamètre de la vésicule adipeuse, conséquence de l'accumulation de la graisse.

L'observation des animaux à graisse vitalement colorée conduit à cette notion que la graisse est prise directement par la cellule sans dislocation chimique préalable. En effet, une telle dislocation amènerait une précipitation de la couleur, insoluble dans les milieux adipeux. La graisse de la cellule adipeuse ne serait pas colorée. On peut objecter que cette graisse pourrait subir une coloration secondaire après sa formation. En somme, après dislocation, il y aurait reconstitution de la graisse dans l'intérieur de la cellule et coloration ultérieure de celle-ci par le rouge écarlate abandonné au moment de la dislocation des hémocoenies. Ce serait en somme une teinture semblable à celle qui fait l'histologie dans des colorations ordinaires postvitales.

Deux réponses peuvent être faites à une telle objection.

La première, c'est que l'histologiste emploie une solution de la matière colorante, généralement dans l'alcool faible et non une *suspension* de la couleur insoluble dans l'eau comme cela serait le cas pour le Rouge Ecarlate précipité dans le sang. Du reste, une telle suspension ne peut être envisagée dans le sang de l'animal vivant.

La seconde, c'est que la teinte de la graisse de la vésicule adipeuse ne dépasse jamais un certain maximum, constant dans tous les cas, quel que soit la durée de l'alimentation colorée. S'il s'agissait d'une *postcoloration*, cette teinte serait variable et beaucoup plus accentuée qu'elle ne l'est en effet. De plus, elle serait d'autant plus forte que l'alimentation aurait duré plus de temps, ce qui est contraire aux observations faites. Nous sommes donc amené, par nos recherches, à admettre une prise directe, une sorte de captation, par la cellule adipeuse des particules de graisse colorée circulant dans le sang.

Nos observations sont tout à fait en conformité avec les résultats des recherches biochimiques. Il est connu, depuis les travaux de Hofmann, Lebedeff et Munk, Rosenfeld, que la graisse de réserve est chimiquement identique, ou du moins très voisine, de la graisse de l'alimentation. Si on nourrit un chien très amaigri avec de la graisse de mouton, il engraisse, mais sa graisse présente les caractères physiques et chimiques de la graisse de mouton. Si cet animal est nourri à l'huile de lin, difficile à solidifier, la graisse de réserve

sera liquide à 0° et aura les caractères chimiques de la graisse de lin.

Radziewski et Subottine ont, dans la graisse de réserve, retrouvé l'acide érucique donné à des animaux.

C'est Kühne qui a, le premier, énoncé le principe de ces expériences. En réalité, l'identité n'est jamais complète, ni absolue; cela tient à ce que les deux processus, d'élaboration et de fixation directe, interviennent successivement, dans le cas où ces animaux très amaigris engraisent rapidement.

§ 4. — Mécanisme de la prise directe de la graisse par la cellule adipeuse.

Il reste à nous poser le problème du mécanisme même de la prise de la particule adipeuse par la cellule. C'est là un problème complexe, bien loin d'être encore complètement résolu. On peut, à son sujet, exprimer les considérations suivantes.

La constitution colloïdale de la cellule adipeuse présente un caractère très particulier. Dans une cellule ordinaire, on sait que le cytoplasme peut, au point de vue colloïdal, être envisagé comme un gel formé d'une phase externe aqueuse (milieu de dispersion) de nature protéique, et d'une phase interne (micelles) de nature lipoïdique. Un tel système mouille un papier qu'on applique sur lui. Il est pénétré par les substances solubles dans l'eau.

Dans la cellule adipeuse, le système est autre. Par suite de l'augmentation progressive des micelles lipoï-

diques, il y a à un moment donné interversion colloïdale. La phase externe aqueuse donne les micelles et la phase interne lipoidique devient le milieu de disperser. Le système est alors composé de micelles aqueuses en suspension dans un milieu de dispersion lipoïde (Fisher et Hooker). Un tel système ne mouille pas, mais *graisse* le papier qu'on applique sur lui. Il absorbe les matières colorantes solubles dans les graisses. Les gouttelettes de graisses dans la cellule ont en réalité cette structure, et quand la cellule est extrêmement remplie d'une seule goutte adipeuse, on peut dire que l'interversion colloïdale du cytoplasma est complète. La cellule tout entière est devenue une masse lipoïde au contact même de l'endothélium des capillaires sanguins, dont elle n'est séparée que par la mince couche collagène qui constitue en réalité la prétendue membrane de la cellule adipeuse adulte.

Les conditions sont donc extrêmement favorables pour la prise, par fixation directe, des particules adipeuses circulant dans le sang. Elles se jettent en quelque sorte dans les gouttelettes adipeuses comme les fines particules de graisse d'une émulsion qui se détruit se jettent dans les gouttes plus grosses.

Un point reste encore obscur, celui du rôle de l'endothélium. Les capillaires sanguins du tissu adipeux ne semblent pas être des sinusoides. Leur endothélium est continu. Les hémocories, pour passer dans la cellule adipeuse, doivent nécessairement traverser cet endothélium. Comment se fait cette traversée ?

L'existence même de ce processus est indiscutable. On sait que les particules solides comme des grains

de charbon, de carmin, de particules métalliques colloïdales sont capables de traverser les membranes endothéliales. Les particules adipeuses peuvent se comporter de même.

A ce sujet, les documents histologiques sont insignifiants. On tend à admettre volontiers aujourd'hui que le processus de fixation de la graisse par la cellule animale est peut-être un processus d'ordre phagocytaire.

Quoi qu'il en soit, le phénomène du passage transendothélial est incontestable, les particules graisseuses du sang sont fixées directement par la cellule adipeuse.

CHAPITRE II

MÉCANISME HISTOPHYSIOLOGIQUE DE LA REMISE EN CIRCULATION DE LA GRAISSE DU TISSU ADIPEUX

Le tissu adipeux constitue une réserve en graisse. Quand l'alimentation ne fournit pas en quantité suffisante les acides gras nécessaires, ceux-ci sont pris au tissu adipeux de réserve. La graisse accumulée repasse dans la circulation. C'est le mécanisme de cette reprise qu'il faut maintenant envisager.

Comme pour la fixation de la graisse, nous examinerons successivement les données classiques, les résultats de nos expériences et les conclusions qu'on en peut tirer.

§ 1. — Les données classiques

Les histologistes qui ont étudié le tissu grasseux pendant l'amaigrissement ont remarqué que la cellule adipeuse diminue de volume, à mesure que la graisse

de réserve disparaît. En général, on observe une fragmentation de la grosse goutte contenue dans la cellule adipeuse, fait déjà vu il y a longtemps par Virchow. Mais les travaux classiques sur la question sont ceux de Ranvier et de Flemming.

Flemming (1876) a spécialement étudié le sort des cellules graisseuses pendant l'amaigrissement normal ou pathologique (cachexies dans diverses maladies). Il décrit trois formes d'atrophie des cellules adipeuses. Dans la première forme (*atrophie simple*), la cellule diminue de volume régulièrement. Dans une seconde forme (*atrophie séreuse*), entre le tissu conjonctif et la cellule de forme, un espace qui se remplit d'un liquide clair, au milieu duquel nage une unique goutte de graisse qui diminue progressivement. Virchow avait déjà vu et signalé ce mode de transformation de la graisse. Enfin, dans un troisième cas (*atrophie proliférative* ou *pullulation atrophique*), on constate une multiplication des noyaux et peut-être des cellules. C'est là une évolution tout à fait spéciale, anormale en quelque sorte (Cl. à ce sujet les travaux de Franco et de Maximow). Nulle part, dans son travail, Flemming n'indique comment la graisse des cellules repasse dans le sang.

Citons pour mémoire le travail de Poljakow, qui prétend que le transport de la graisse de la cellule vers le sang s'effectue en partie par des leucocytes, en partie par des éléments spéciaux (*Adipophorenzellen*), munies de prolongements ramifiés enserrant les vaisseaux. Nous n'avons rien constaté qui permette de confirmer cette conception.

§ 2. — Résultats personnels.

Les recherches que nous avons poursuivies avec M. le Professeur Policard peuvent être classées en deux catégories.

Dans une première catégorie, nous avons utilisé l'étude histologique ordinaire, avec les méthodes habituellement courantes, du tissu adipeux en voie d'amaigrissement.

Dans une seconde catégorie de recherches, nous avons utilisé la méthode des colorations vitales au rouge écarlate (Scarlach R. de Biebrich).

A. — RECHERCHES AVEC LES MÉTHODES HISTOLOGIQUES.

Les résultats de l'examen histologique de tissu adipeux en voie d'amaigrissement peuvent être ainsi résumés.

Tout d'abord, le jeûne n'amène au niveau de tissu graisseux, aucune modification morphologique autre qu'une diminution de diamètre des cellules adipeuses.

Puis, à un moment donné, et brusquement, la figure de la cellule adipeuse change. La grosse et unique vésicule de graisse se disloque en plusieurs petites, et on distingue nettement le cytoplasme qui est augmenté, (fig. 2).

Dans sa partie centrale, on voit le noyau. Nous pensons que ce phénomène brusque correspond précisément à l'interversion colloïdale que nous avons signalée plus haut.

Mais, en dehors de cette constatation, l'étude morphologique ne permet aucune déduction concernant le mécanisme de la remise en circulation de la graisse.

Une notion intéressante peut être tirée de ces observations. C'est que la sortie de la graisse hors de la cellule se fait également dans tous les éléments et dans tous les points du tissu adipeux. Les cellules adipeuses ont toutes un diamètre semblable ; elles sont de dimensions identiques. La diminution de volume se

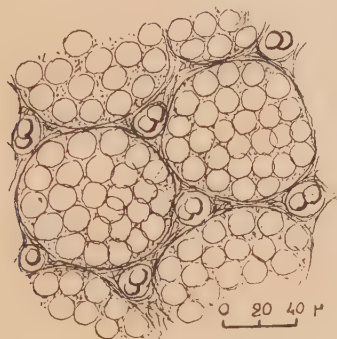


Fig. 2. — Cellules adipeuses de souris après 48 heures de jeûne. (même grossissement que fig. 1). Etat après inversion colloïdale.

fait parallèlement pour toutes, mais ce parallélisme ne semble exister que jusqu'à la phase de fractionnement de la grosse vésicule de graisse. A partir de ce stade les cellules paraissent reprendre, en quelque sorte, leur indépendance et leur liberté. Elles présentent entre elles des différences souvent accentuées.

B. — RECHERCHES AVEC LES COLORATIONS VITALES DES GRAISSES.

Notre procédé d'étude a été le suivant.

Des souris blanches sont abondamment nourries pendant plusieurs jours avec une alimentation colorée au Rouge Ecarlate (Scarlach R.). Puis, à un moment donné, elles sont mises au jeûne absolu et sacrifiées à des intervalles variables de 1, 2 et 3 jours. Pratiquement, on ne peut dépasser trois jours le jeûne. La souris a alors perdu 30 % de son poids initial.

On a du reste déterminé chimiquement la quantité de graisse et d'acides gras disparaissant chez la souris par l'inanition ; pour Rubner, la graisse de l'animal normal serait de 7 % du poids sec et de 1,5 % chez l'animal inanitié. Terroine obtient 5 à 7 % du poids humide en acides gras chez la souris alimentée et 2 à 3 % du poids humide chez la souris inanitiée.

En somme, au bout de trois jours de jeûne, chez la souris, le tissu adipeux a presque complètement disparu.

L'examen microscopique montre des trainées rouge foncé. Cette augmentation de coloration par rapport à celle, rose pâle, du tissu adipeux des animaux témoins, est ici d'une extrême netteté.

Les coupes montrent des images très instructives. Les cellules ne présentent nulle part l'aspect habituel, avec une seule grosse vésicule. Elles renferment plusieurs petites gouttelettes adipeuses. Le cytoplasma est très net et visible. Les gouttelettes adipeuses sont de teinte très foncée. *Il y a manifestement concentration*

de la couleur en solution dans la graisse. La remise en circulation de la graisse a donc laissé de côté la couleur qu'elle renferme ; celle-ci est restée dans les gouttelettes, qui diminuant peu à peu, devient naturellement de plus en plus colorée.

Bien plus, dans certaines cellules privées de toute gouttelette de graisse, on peut rencontrer des cristaux de Rouge Ecarlate. La concentration de la couleur, par



Fig. 3. — Cellules adipeuses après 3 jours de jeûne. Plus de graisse
Cristaux de couleur dans le protoplasma.
(même grossissement que figures 1 et 2).

suite de la disparition progressive de son solvant a été telle que la matière colorante a cristallisé. On retrouve ces cristaux dans les amas cellulaires de l'ancien tissu adipeux, (fig. 3).

§ 3. — Interprétation de ces résultats.

Ces résultats ne nous paraissent comporter qu'une conclusion, c'est que si le dépôt de la graisse dans le tissu adipeux se fait par prise ou fixation directe, sa remise en circulation se fait au contraire par dislocation de celle-ci. Les gouttelettes de graisse sont peu à peu, lentement, mais constamment, soumises à une attaque lipolytique. Leur contenu est décomposé en acides gras et glycérine, corps qui sont entraînés par le sang et vont subir ailleurs la combustion terminale.

Cette destruction est lente. Elle amène une diminution progressive du volume de la gouttelette adipeuse. La couleur que celle-ci renferme n'est pas attaquée. Elle se concentre de plus en plus, d'où l'aspect très coloré de la graisse en amaigrissement. Cette concentration peut amener la cristallisation de la couleur. Quand toute la graisse est partie, la couleur reste sur place dans la cellule sous forme de cristaux que leur insolubilisation dans l'eau met à l'abri d'une reprise par les humeurs. Ces cristaux sont en quelque sorte les témoins d'une graisse colorée antérieurement. Ils jouent le rôle inerte de corps étrangers insolubles.

On saisit ainsi la différence profonde qui sépare le mécanisme de la prise de la graisse et celle de sa remise en circulation. Le mécanisme *physique* du premier cas doit être opposé au mécanisme *chimique* de second.

CHAPITRE III

MÉCANISME GÉNÉRAL DU FONCTIONNEMENT DE LA CELLULE ADIPEUSE.

Les faits qui viennent d'être exposés permettent de se faire l'idée suivante du mode du fonctionnement général des cellules adipeuses (Policard).

1° Quand une cellule conjonctive évolue vers le type adipeux, elle se charge peu à peu de vacuoles de graisse. C'est son cytoplasme qui élabore cette graisse, au dépens des matériaux fournis par le sang. Ceux-ci sont des acides gras ou plutôt des savons de soude, formés dans le sang à partir de corps gras, suivant un mécanisme des plus complexe, mal connu encore, et sur lequel nous n'avons pas à insister.

Les savons sont diffusibles. Ils traversent la membrane cellulaire. Le cytoplasma les élabore et, avec eux, forme les gouttelettes de graisse. A cette élaboration

tion sont liées des figures morphologiques complexes. En particulier, les mitochondries semblent jouer un rôle important dans ce processus. Pour Dubreuil, ce rôle est direct ; une granulation mitochondriale se charge peu à peu de graisse et devient une gouttelette adipeuse. Ce mécanisme est incontestable. Est-il le seul qui intervienne ? Et des enclaves adipeuses ne peuvent-elles apparaître dans la cellule, en dehors des mitochondries ? C'est possible, mais non démontré. La question n'est pas encore résolue.

Quoiqu'il en soit, il s'agit, dans tous les cas, d'un phénomène d'*adipogénèse*. Il y a élaboration intracellulaire de la graisse aux dépens d'éléments plus simples, acides gras et savons.

2° Peu à peu, la graisse de la cellule adipeuse augmente. Les gouttelettes grossissent. Il semble alors que, brusquement, à un moment donné, il se produit un phénomène capital dans l'histoire de cet élément adipeux. Il y a intervention de structure du colloïde cytoplasmique. Constitué primitivement par des micelles adipeuses dispersées dans un milieu protéique aqueux, le système change. Les micelles adipeuses se fusionnent brusquement et on a affaire désormais à des micelles protéiques aqueuses en suspension dans un milieu adipeux. Pour employer une comparaison dans un autre ordre de grandeur, nous assimilerons le cytoplasma de la cellule à de la crème qui devient du beurre. La cellule mouillait le papier, elle le graissera désormais. On peut dire que c'est à ce moment que l'élément est devenu vraiment cellule

adipeuse. A partir de ce stade, ses caractères histologiques et histophysiologiques vont changer.

Histologiquement, elle ne représente plus qu'une seule volumineuse gouttelette de graisse. Le noyau est rejeté à la périphérie, entouré d'une trace du cytoplasma. La substance grasse vient au contact même de la membrane. Physiologiquement, cette cellule devient capable de fixer directement les particules de graisse circulant dans le sang (hémocoenies). C'est à ce moment seulement qu'elle est capable de se colorer vitalement quand on nourrit l'animal avec des aliments chargés de Rouge Ecarlate. Cette capacité de se colorer démontre l'absence de toute dislocation préalable des hémocoenies, dislocation qui eût amené la précipitation et la mise hors de jeu de la matière colorante seulement soluble dans les corps gras.

Telle est l'allure générale du phénomène. Sur ces détails exacts, nous sommes encore peu fixés. Des recherches doivent préciser son mécanisme intime, sa marche, les conditions qui influent sur lui, etc.

Nous pensons que ce phénomène est capital dans l'histoire histophysiologique de la cellule adipeuse. Déjà signalé, en ce qui concerne le processus de la dégénérescence graisseuse, il n'avait pas encore été invoqué en ce qui concerne la cellule adipeuse avant les recherches que M. Policard et nous avons poursuivies sur cet élément. A partir de ce moment la cellule adipeuse est capable de fixer directement les graisses alimentaires.

Les graisses du tissu adipeux de réserve possèdent les caractères chimiques des corps gras de l'alimen-

tation. Par la connaissance de ce mécanisme histophysiologique, on s'explique des résultats des biochimistes, (Munk, Hoffmann, Lebendeff, Radziewski, Exner, Hofbauer).

3° Les corps gras sont dans la cellule adipeuse, mis en réserve. Sur un appel organique, ils sont reversés dans le sang. Comment se fait cette reprise au point de vue histophysiologique ?

Ici rien d'équivalent n'existe qui puisse être comparé à la prise directe. Il n'y a pas de passage direct de la graisse de la cellule dans les capillaires. Toujours une dislocation intervient. Cette dislocation est probablement une saponification. Sous l'influence d'une lipase cellulaire, la graisse est disloquée en acides gras et glycérine diffusible. C'est là le schéma classique. Sans l'infirmier, notons cependant que les phénomènes sont peut-être plus compliqués qu'on a tendance à le penser. En effet, on a quelquefois signalé l'absence de lipase dans le tissu adipeux, ce qui est singulier si on songe à la dislocation de la graisse dans ce tissu (Bradley).

Cette dislocation de la graisse préalablement à sa reprise par le sang explique les phénomènes observés par nous sur les animaux à graisse vitalement colorée et soumis au jeûne. La couleur se concentre peu à peu dans les vacuoles adipeuses. A un moment donné, au cours de l'amaigrissement de la cellule, il se produit un phénomène exactement inverse de celui signalé plus haut, au cours de l'engraissement. Une interversion colloïdale se produit. Le système : *micelles*

protéiques aqueuses dans milieu lipoïde, fait place au système : *micelles lipoïdes dans milieu protéique aqueux*. A ce moment la couleur précipite et cristallise. On retrouve ses cristaux caractéristiques dans le tissu adipeux amaigri.

Telle est la notion que l'on peut prendre actuellement du tissu adipeux. Organe *adipogénique* à son origine, il prend ensuite des capacités *adipopexiques* qui donnent à sa physiologie ses caractères essentiels. Cette transformation fonctionnelle a pour point de départ une modification physico-chimique, une sorte d'interversion de type du colloïde qui constitue les cellules adipeuses.

Que dans cette conception, il y ait encore beaucoup de points obscurs, ceci est évident. L'application si féconde des données physico-chimiques aux faits de la biologie spécialement à ceux de l'histophysiologie, est encore dans sa phase embryonnaire. Beaucoup de points seront sujet à revision. Nous avons cependant le sentiment très net que l'hypothèse que M. Policard et nous avons émise donne une idée générale et exacte de l'allure du fonctionnement histophysiologique du tissu adipeux.

CONCLUSIONS

I. — Il est possible de colorer sur le vivant la graisse de certains tissu, dont le tissu adipeux, en nourrissant des animaux avec des aliments renfermant du Rouge Ecarlate (couleur inoffensive et exclusivement soluble dans les corps gras).

II. — L'étude histophysiologique du tissu adipeux, à l'aide de cette méthode, montre qu'une partie de la graisse alimentaire, véhiculée par le sang sous la forme de fines particules, ou *hémocoques*, peut être fixée *directement* par les cellules adipueuses, sans subir de dislocation préalable. Les particules grasses chargées de Rouge Ecarlate apportent aux cellules cette matière colorante qui les teint en rose.

III. — La reprise de la graisse de réserve par le sang, au cours de l'amaigrissement, se fait au contraire, par dislocation de la graisse des cellules adi-

peuses. La matière colorante insoluble dans l'eau reste dans les cellules, s'y concentre et peut cristalliser quand toute la graisse est partie.

IV. — La constatation histophysiologique, d'une fixation directe de la graisse, explique les faits biochimiques de l'identité de composition de la graisse alimentaire et de la graisse de réserve.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
POLICARD.

LE DOYEN,

Vu :

Jean LEPINE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 13 Juin 1922

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN

BIBLIOGRAPHIE

- CIACCIO A. — Les lipoides intra-cellulaires. (*Biologie Médicale*, 1912.)
- FLEMMING. — Ueber bildung und Rückbildung der Fettzelle im Bindegewebe und Bemerkungen über die Structur des Letzteren. (*Arch. f. Mikrosk. Anatomie*, 1870.)
- FLEMMING. — Weitere Mittheilungen zur Physiologie der Fettzelle. (*Arch. f. Mikrosk. Anatomie*, 1871.)
- FLEMMING. — Ueber das subcutane Bindegewebe und sein Verhalten in Entzündungsheerden. (*Virchow's Archiv*, 1872.)
- FLEMMING. — Beiträge zur Anatomie und Physiologie d. Bindegewebes. (*Archiv. f. Mikrosk. Anatomie*, XII 1876.)
- FLEMMING. — Ueber die Entwicklung der Fettzellen und des Fettgewebes. (*Archiv. für Anatomie und Physiologie. Anatomische Abtheilung*, 1879.)
- FRANCO E.-E. — Sulla atrofia con proliferazione del tessuto adiposo. (*Archiv. d. Entw. Mech.*, 32, 1911. Cité d'après Maximow.)
- FREY. — Handbuch d. Histologie und Histochemie d. Menschen, 1867.

- GAGE, S. H. et S. P. — Science, 38, 1908. (Cité d'après Laf. Mendel.)
- GAGE S. H. et S. P. — *Anat. Rec.*, III, 1909. (Cité d'après Mendel.)
- HOGGAR, G. et ER. F. — On the development and retrogression of the fast cell. (*Journ. of the R. Micro. Soc.*, II, 1879.)
- KLEIN. — The anatomy of the Lymphatic system, 1873.
- KÖLLIKER. — Handbuch de Gewebelehre, 1863.
- KOLLIKER. — Mikroskopische anatomie.
- KÖLLIKER. — Zur Entwicklung des Fettgewebes. (*Anatomischer Anzeiger*, 1886.)
- LEBEDEFF A. — Recherches expérimentales sur quelques phénomènes relatifs à l'absorption de la graisse. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1883.)
- MAXIMOW A. — Ueber die sog : « Wucheratrophie » der Fettzellen. (*Arch. f. Entw. Mech.*, 35, 1912.)
- MENDEL, LAFAYETTE B, et DANIEL A.-L. — The behavior of fat solubles dyes and stained fat in the animal organism. (*J. Biol. Chem.*, 13, 1912.)
- PALMER et KEMPSTER. — *J. Biol. Chem.*, 39, 1919.
- POLJAKOW P. — Ueber eine neue Art von fettbildenden Organen im lockern Bindegewebe. (*Arch. für Mik. Anatomie*, 1888, tome XXXII.)
- PRENANT. — Mitochondries des organes graisseux. (*C. R. Assoc. des Anat.*, page 334, Paris 1911.)
- RANVIER. — Eliments cellulaires du tissu conjonctif. (*Arch. de Physiologie*, 1869.)
- RAUDIER. — Traité technique d'histologie, 1875.
- RIDDLE. — *J. of. exp. zool.*, 8, 1910. (Cité d'après Mendel.)
- TOLD . — Beitrage zur Histologie und Physiologie des Fettgewebes. (*Wiener sit. zungsber*, 62, 1870.)
- TOLD. — Lehrbueh der Gewebebehre, 1877 et 1884.
- VIRCHOW. — Cellularpathologie, 1861.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
Chapitre premier.— Mécanisme histophysiologique de la fixation de la graisse par le tissu adipeux	14
§ I. Données classiques	14
§ II. Faits personnels	16
1. — Recherches cytologiques	19
2. — Emploi des colorations vitales au Rouge Ecarlate	18
§ III. Interprétation de ces résultats	19
§ IV. Mécanisme de la prise directe de la graisse par la cellule adipeuse	23
Chapitre II. — Mécanisme histophysiologique de la remise en circulation de la graisse du tissu adipeux	26
§ I. Les données classiques	26
§ II. Résultats personnels	28
A. Recherches avec les méthodes histo- logiques	28
B. Recherches avec les colorations vitales de graisses	30
§ III. Interprétation de ces résultats	32
Chapitre III. — Mécanisme général du fonction- nement de la cellule adipeuse	33
Conclusions	38
Observations	40

